

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10095770  
PUBLICATION DATE : 14-04-98

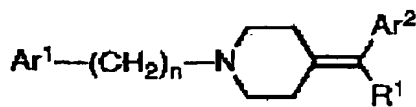
APPLICATION DATE : 20-09-96  
APPLICATION NUMBER : 08249416

APPLICANT : NIPPON NOH YAKU CO LTD;

INVENTOR : YOSHIDA MASANORI;

INT.CL. : C07D211/70 C07D409/06 C07D413/06  
// A61K 31/445 A61K 31/445 A61K  
31/445 A61K 31/445

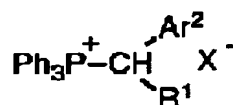
TITLE : 4-BENZYLIDENEPERIDINE  
DERIVATIVE



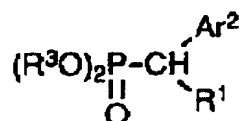
I



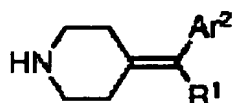
II



III



IV



V

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound, having antipsychotic actions without causing extrapyramidal disorders and capable of manifesting a high affinity for dopamine D<sub>4</sub> receptors.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [Ar<sup>1</sup> is a (substituted)phenylcarbonyl, thiophenecarbonyl or a (substituted)1,2benzisoxazole; Ar<sup>2</sup> is a (substituted)phenyl or thienyl; R<sup>1</sup> is a C<sub>1-5</sub> alkyl or H; is 2-5], e.g. 1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-4-(4methylbenzylidene)piperidine hydrochloride. Furthermore, the compound is preferably obtained by carrying out the condensation of, e.g. a piperidone derivative represented by formula II (R<sup>2</sup> is t-butoxycarbonyl, etc.) with a triphenylarylmethyl phosphonium salt represented by formula III (X is chlorine, bromine or iodine) or a dialkylarylmethyl phosphonate represented by formula IV (R<sup>3</sup> is a C<sub>1-6</sub> alkyl) in the presence of a base in an inert solvent, then removing the protecting group with a deprotecting agent and further passing the resultant compound through a 4-benzylidenepiperidine represented by formula V.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-95770

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月14日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 D 211/70

C 0 7 D 211/70

409/06

2 1 1

409/06

2 1 1

413/06

2 1 1

413/06

2 1 1

// A 6 1 K 31/445

A A M

A 6 1 K 31/445

A A M

A A N

A A N

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平8-249416

(22) 出願日

平成 8 年(1996) 9 月20日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号

(71) 出願人 000232623

日本農薬株式会社

東京都中央区日本橋 1 丁目2番 5 号

(72) 発明者 中里 篤郎

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 熊谷 利仁

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製  
薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

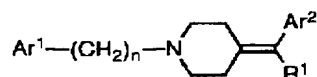
(54) 【発明の名称】 4-ベンジリデンピペリジン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 錐体外路障害を生ずることなく抗精神作用を有するドーパミンD<sub>4</sub>受容体拮抗化合物を提供すること。

【構成】 式

【化6】

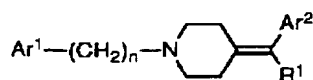


(式中、Ar<sup>1</sup>は置換フェニルカルボニル基、フェニルカルボニル基、チオフェンカルボニル基、置換1,2-ベンズイソオキサゾール基又は1,2-ベンズイソオキサゾール基を示し、Ar<sup>2</sup>は置換フェニル基、フェニル基又はチエニル基を示し、R<sup>1</sup>は炭素数1~5のアルキル基又は水素原子を示し、nは2~5の整数を示す。)で表される4-ベンジリデンピペリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式

## 【化1】



(式中、 $\text{Ar}^1$ は置換フェニルカルボニル基、フェニルカルボニル基、チオフェンカルボニル基、置換1,2-ベンズイソオキサゾール基又は1,2-ベンズイソオキサゾール基を示し、 $\text{Ar}^2$ は置換フェニル基、フェニル基又はチエニル基を示し、 $\text{R}^1$ は炭素数1~5のアルキル基又は水素原子を示し、 $n$ は2~5の整数を示す。)で表される4-ベンジリデンピペリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は抗精神病作用を有する化合物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】抗精神病薬は、精神分裂病治療及び脳血管障害・老年期痴呆における問題行動(攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄など)の治療にも用いられている。しかしながら、従来の抗精神病薬であるドーパミン $\text{D}_2$ 受容体拮抗剤は副作用である錐体外路障害が強く、大きな問題となっている。一方、近年発見されたドーパミン $\text{D}_4$ 受容体の構造及び性質はドーパミン $\text{D}_2$ 受容体に近く、大きな違いはその脳内分布にある。ドーパミン $\text{D}_4$ 受容体の脳内分布は精神分裂病発症と関係する大脳皮質前頭葉に高濃度に存在し、錐体外路障害の発現に関与する線条体では少ない。従って、ドーパミン $\text{D}_4$ 受容体拮抗剤はドーパミン $\text{D}_2$ 受容体拮抗剤と異なり副作用である錐体外路障害を伴わない新規精神分裂病治療薬となる可能性が極めて大きい(Nature, 350, 610~614(1991); Nature, 358, 109(1992); Nature, 365, 393(1993); Nature, 365, 441~445(1993))。この種の化合物としてはクロザピンがある。クロザピンのドーパミン $\text{D}_4$ 受容体への親和性はドーパミン $\text{D}_2$ 受容体への親和性よりも高いことが報告されている(Nature, 350, 610~614(1991))。更にクロザピンの臨床試験では、ドーパミン $\text{D}_2$ 受容体拮抗剤と異なり、薬物抵抗性の精神分裂病及び陰性症状に有効であり、錐体外路障害が少ないことが報告されている(Arch. Gen. Psych., 45, 789~796(1988))。しかしながら、クロザピンは無顆粒球症という血液毒が発現し、死亡例も報告されており(Summary and Clinical Data, Sandoz, Canada Inc. (1990))、大きな欠点となっている。従って、このような副作用を持たないドーパミン $\text{D}_4$ 受容体拮抗剤は、錐体外路障害を生じる可能性が極めて低い精神分裂病などの治療薬としての有用性が高い。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、錐体外路障害を生ずることなく抗精神作用を有するドーパミン $\text{D}_4$ 受容体拮抗化合物を提供することにある。

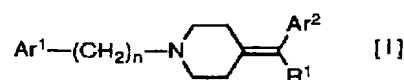
## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは4-ベンジリデンピペリジン誘導体について鋭意検討した結果、ドーパミン $\text{D}_4$ 受容体に高い親和性を示す新規な4-ベンジリデンピペリジン誘導体を見出し、本発明を完成した。

## 【0005】以下、本発明を説明する。本発明は、式【I】

## 【0006】

## 【化2】



【0007】(式中、 $\text{Ar}^1$ は置換フェニルカルボニル基、フェニルカルボニル基、チオフェンカルボニル基、置換1,2-ベンズイソオキサゾール基又は1,2-ベンズイソオキサゾール基を示し、 $\text{Ar}^2$ は置換フェニル基、フェニル基又はチエニル基を示し、 $\text{R}^1$ は炭素数1~5のアルキル基又は水素原子を示し、 $n$ は2~5の整数を示す。)で表わされる4-ベンジリデンピペリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【0008】本発明において、置換フェニルカルボニル基とはハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基及び水酸基から任意に選択された1個又は2個の置換基を有するフェニル基を示し、例えば2-フルオロフェニルカルボニル基、3-フルオロフェニルカルボニル基、4-フルオロフェニルカルボニル基、4-クロロフェニルカルボニル基、4-ブロモフェニルカルボニル基、3,4-ジクロロフェニルカルボニル基、4-メチルフェニルカルボニル基、4-メトキシフェニルカルボニル基、3,4-ジメトキシフェニルカルボニル基、4-ヒドロキシフェニルカルボニル基などである。チオフェンカルボニル基とは2-チオフェンカルボニル基又は3-チオフェンカルボニル基を示す。置換1,2-ベンズイソオキサゾール基とはハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基及び水酸基から任意に選択された1個又は2個の置換基を有する1,2-ベンズイソオキサゾール基を示し、例えば6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル基、6-クロロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル基、6-メチル-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル基、6-メトキシ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル基、6-ヒドロキシ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル基、5,6-ジフルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル基などである。1,2-ベンズイソオキサゾール基とは1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル基を

示す。置換フェニル基とはハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基及び水酸基から任意に選択された1個又は2個の置換基を有するフェニル基を示し、例えば2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基などである。炭素数1～5のアルキル基とは直鎖状アルキル、分岐鎖状アルキル基又は環状アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、シクロプロピルメチル基などである。

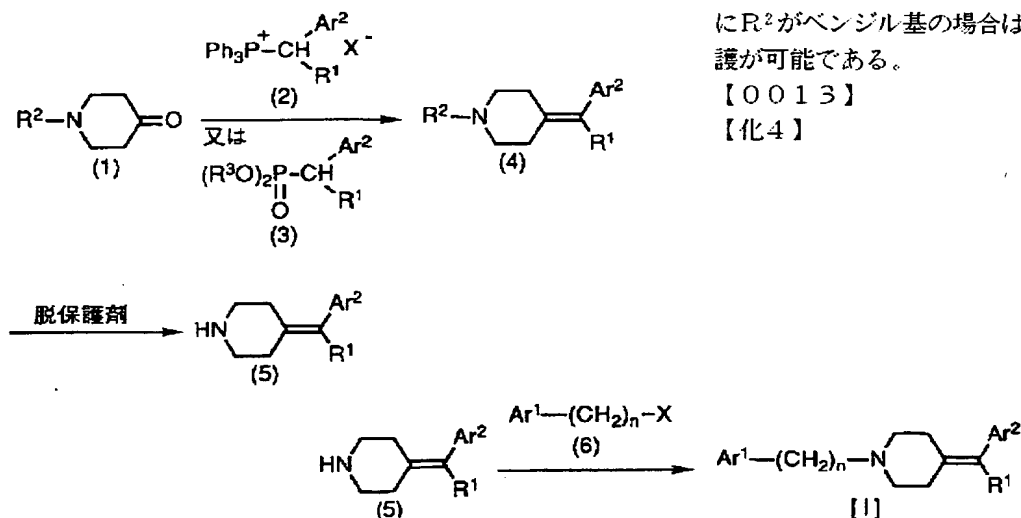
【0009】また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などである。

【0010】

【発明の実施の形態】式[1]の化合物は、以下の方法によって製造することができる(以下の反応式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^1$ 及び $n$ は前記と同様であり、 $Ar^3$ は置換フェニル基、フェニル基又はチエニル基を示し、 $R^2$ は、例えば $\alpha$ -ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、トシル基などのスルホン基、炭素数1～5のアルキル基、ベンジル基などの窒素原子の保護基を示し、 $R^3$ は炭素数1～6のアルキル基を示し、 $R^4$ と $R^5$ は炭素数1～5の同一のアルキル基を示すか又は $R^4$ は $R^5$ と共に $(CH_2)_2$ 又は $(CH_2)_3$ を示し、 $X$ は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す)。

【0011】

【化3】



【0014】4-ベンジリデンピペリジン(5)をハロ

【0012】ピペリドン誘導体(1)とトリフェニルアリールメチルホスホニウム塩(2)又はジアルキルアリールメチルホスホネート(3)と塩基の存在下不活性溶媒中縮合した後、脱保護剤にて保護基を除去し、4-ベンジリデンピペリジン(5)を得ることができる。ここで塩基とは水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキไซด์、カリウム $\alpha$ -ブトキไซด์、 $n$ -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムアミドなどであり、必要に応じて1,5-クラウン-5エーテル、18-クラウン-6エーテルなどの触媒、テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホルアミドなどを併用する。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エタノールなどのアルコール類、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水などである。脱保護時の反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エタノールなどのアルコール類、酢酸エチルなどの有機カルボン酸エステル類、アセトンなどのケトン類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル類、酢酸などの有機カルボン酸類、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、水などである。脱保護剤とは、 $R^2$ がアルコキシカルボニル基、アシル基、スルホン基の場合は、酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸などの有機酸、塩化水素のジオキサン溶液又は酢酸エチル溶液などであり、塩基としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基である。 $R^2$ が炭素数1～5のアルキル基又はベンジル基の場合、クロロ蟻酸エチルなどのハロ蟻酸アルキルと塩基の存在下又は非存在下反応し、アルコキシカルボニル基に変換後、前記と同様に脱保護する。更に $R^2$ がベンジル基の場合は、バーチ還元によって脱保護が可能である。

【0013】

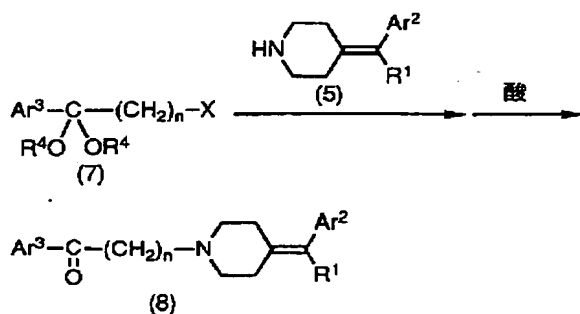
【化4】

ゲン化物(6)と塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒

中又は無溶媒で反応することによって、本発明化合物【1】を得ることができる。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基である。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エタノールなどのアルコール類などである。

【0015】

【化5】



【0016】ケタール体(7)を化3と同様に4-ベンジリデンピペリジン(5)と反応後、不活性溶媒中酸処理することによっても本発明化合物(8)を得ることができる。ここで不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、エタノールなどのアルコール類、酢酸エチルなどの有機カルボン酸エステル類、アセトンなどのケトン類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル類、酢酸などの有機カルボン酸類、N,N-ジメチルホルムアミド、水などである。酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸、トシル酸、メタンスルホン酸などの有機酸などである。

【0017】

【発明の効果】本発明により精神分裂病及び脳血管障害や老年期痴呆に伴う問題行動に対し優れた改善作用を有する化合物が提供された。

【0018】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。

実施例1

1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]-4-(4-メチルベンジリデン)ピペリジン塩酸塩

4-クロロ-4'-フルオロブチロフェノン9.00 g、4-(4-メチルベンジリデン)ピペリジン塩酸塩6.70 g及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン9.70 gをメタノール7 ml中、80℃で3日間反応し

た。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:クロマトレックス NHDM1020(富士デヴィソン化学社製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=15:1)にて精製した。これを4規定塩化水素酢酸エチル溶液にて処理後、酢酸エチルにて結晶化し、1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]-4-(4-メチルベンジリデン)ピペリジン塩酸塩6.18 gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造及び物性データを表1に示した。

【0019】実施例2

1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]-4-(4-プロモベンジリデン)ピペリジン塩酸塩

2-(4-フルオロフェニル)-2-(3-クロロプロピル)-1,3-ジオキサラン8.66 g、4-(4-プロモベンジリデン)ピペリジン塩酸塩7.34 g及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン11.6 gをメタノール8 ml中、80℃で3日間反応した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1)にて精製した。これを1規定塩酸-テトラヒドロフラン(1/1)100 ml中、室温にて16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルと2規定水酸化ナトリウム水溶液にて分液し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧濃縮し、4規定塩化水素/1,4-ジオキサン溶液にて処理し、酢酸エチルにて結晶化し、1-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]-4-(4-プロモベンジリデン)ピペリジン塩酸塩10.6 gを得た。本化合物及び同様にして得た化合物の構造及び物性データを表1に示した。

【0020】実施例3

4-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン塩酸塩の合成

撹拌した15-クラウン-5エーテル1.65 gを含む60%水素化ナトリウム(オイル中)13.20 gのテトラヒドロフラン650 ml中の懸濁溶液に、N-トブトキシカルボニルピペリドン59.78 gとジエチル4-フルオロベンジルホスホネート81.25 gのテトラヒドロフラン150 ml中の溶液を、氷冷下20分間で滴下した。室温で1日撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加え、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、母液を減圧下濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=20:1）にて精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-4-（4-フルオロベンジリデン）ピペリジン55.23 gを得た。得られた油状物質は1夜室温で放置することによって結晶した。

m. p. 69~70℃。

【0021】N-tert-ブトキシカルボニル-4-（4-フルオロベンジリデン）ピペリジン55.00 gに、氷冷下冷却した4規定塩化水素/ジオキサン475 mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮す

ることによって得られた結晶をイソプロパノールより再結晶し、4-（4-フルオロベンジリデン）ピペリジン塩酸塩40.72 gを得た。

m. p. 184~185.5℃。

【0022】本化合物及び同様にして得た化合物の構造及び物性データを表2に記した。

【0023】 $\alpha$ -アルキルベンジリデンピペリジン誘導体の合成の場合、塩基は水素化ナトリウム（含む15-クラウン-5エーテル）の代わりにリチウムジイソプロピルアミドを用い、反応温度は-50℃で滴下を行った後室温まで昇温した。

【0024】

【表1】

表 1

$\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{Ar}^2 \\ \diagdown \text{R}^1 \end{array} \cdot \text{HX}$							
Comp. No.	Ex. No.	Ar <sup>1</sup>	n	Ar <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	HX	m. p.(°C) (再結晶溶媒)
A-01	2		3		H	-	57.5-58.5 (Pet. Ether)
A-02	2		3		H	HCl	165.5-166.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-03	2		3		H	HCl	166.5-167.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-04	2		3		H	HCl	176.5-178.0 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-05	2		3		H	HCl	176.0-177.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-06	1		3		H	HCl	169.0-170.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-07	1		3		H	HCl	180.5-182.0 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-08	1		3		H	HCl	149.0-150.0 (EtOAc)
A-09	1		3		H	HCl	170.5-171.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-10	1		3		H	HCl	171.5-172.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-11	1		3		H	HCl	178.0-179.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-12	1		3		H	HCl	190.0-191.0 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-13	1		3		H	HCl	163.5-165.0 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-14	1		3		H	HCl	194.5-195.5 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-15	1		3		H	HCl	173.5-175.0 (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-16	1		3		H	HCl	183.0-184.5(dec.) (EtOAc <sup>*1</sup> )
A-17	1		3		H	HCl	191.5-193.0 (IPA)

【0025】(表1中)

Comp.No.: 化合物番号

Ex.No.: 化合物の合成に用いた実施例番号

m.p.; dec.: 分解

再結晶溶媒; Pet. Ether: 石油エーテル、Et












OAc: 酢酸エチル、IPA: イソプロピルアルコール

\*1: 結晶化溶媒

【0026】

【表2】

表 2

$\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \text{Ar}^2 \\ \diagdown \text{R}^1 \end{array} \cdot \text{HX}$					
Comp. No.	Ar <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	HX	m. p. (°C)	再結晶溶媒
B-01		H	HCl	184.0-185.5	IPA
B-02		H	HCl	199.0-200.5	IPA
B-03		H	HCl	196.5-197.5	IPA
B-04		H	HCl	207.0-208.0	IPA
B-05		H	HCl	207.0-208.5	IPA
B-06		H	HCl	183.5-185.0	IPA
B-07		H	HCl	223.0-224.0	IPA
B-08		H	HCl	138.0-139.0	IPA-IPE
B-09		H	HCl	187.5-188.5	IPA
B-10		H	HCl	178.5-179.5	IPA
B-11		Me	HCl	137.0-138.0	IPA-IPE

【0027】(表2中)

Comp.No.: 化合物番号

再結晶溶媒: IPA: イソプロピルアルコール、IPE: ジイソプロピルエーテル。

【0028】試験例 [レセプター結合実験]

1. ドーパミンD<sub>2</sub>受容体結合実験

受容体標品としてヒトD<sub>2</sub>受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞膜を用いた。 [<sup>3</sup>H] 標識リガンドとして [<sup>3</sup>H] スピペロンを用いた。

[<sup>3</sup>H] 標識リガンドを用いた結合反応は、Eur. J. Pharmacol., 233, 173 (1993年) に記載された以下の方法で行った。

ヒトD<sub>2</sub>受容体結合試験: ヒトD<sub>2</sub>受容体を発現させたCHO細胞膜、 [<sup>3</sup>H] スピペロン (0.5 nM) 及び被験薬を、5 mM EDTA、1.5 mM CaCl<sub>2</sub>、5 mM KCl、120 mM NaCl を含む50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) 中、27°C で2時間反応させた。反応終了後、ガラスフィルター (GF/B) に吸引濾過し、濾紙の放射能を液体シンチレーションスペクトルメーターにて測定した。

【0029】10 μM ハロペリドール存在下で反応させたときの結合を、 [<sup>3</sup>H] スピペロンの非特異結合と

し、総結合と非特異結合との差を特異的結合とした。一定濃度の [<sup>3</sup>H] スピペロンと濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から [<sup>3</sup>H] スピペロン結合を50%抑制する被験薬の濃度 (IC<sub>50</sub>) 求め、結果を表3に示した。

【0030】2. ドーパミンD<sub>2</sub>受容体結合実験

受容体標品としてラット線条体膜を用いた。 [<sup>3</sup>H] 標識リガンドとして [<sup>3</sup>H] ラクロプリドを用いた。

【0031】 [<sup>3</sup>H] 標識リガンドを用いた結合反応は、Mol. Pharmacol., 43, 749 (1993年) に記載された以下の方法で行った。

受容体標品の調製: ラット線条体を50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) でホモジナイズし、48,000 × g で遠心分離し、沈渣をトリス塩酸緩衝液で1度洗浄した。沈渣を120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub> を含む50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、膜標品とした。

【0032】ドーパミンD<sub>2</sub>受容体結合実験: 膜標品 (0.5 mg タンパク質 / ml)、 [<sup>3</sup>H] ラクロプリド (1 nM) 及び被験薬を、25°C で1時間反応させた。反応終了後、ガラスフィルター (GF/B) に吸引濾過し、濾紙の放射能を液体シンチレーションスペクトルメ

ーターにて測定した。

【0033】10 $\mu$ Mハロペリドール存在下で反応させたときの結合を、 $[^3\text{H}]$ ラクロプリドの非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異的結合とした。一定濃度の $[^3\text{H}]$ ラクロプリドと濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から $[^3\text{H}]$ ラクロプリド結合を50%抑制する被験薬の濃度( $\text{IC}_{50}$ )求め、結果を表3に示した。

【0034】

【表3】

表3

Comp. No.	$\text{IC}_{50}$ (nM)	
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>
A-01	3.43	31.3
A-05	5.99	97.7
A-15	2.85	26.6
A-17	2.15	55.9

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/445

識別記号

ABN

AED

FI

A61K 31/445

ABN

AED

(72)発明者 茶木 茂之

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 富沢 一雪

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 永峰 政志

大阪府河内長野市小山田345 日本農薬株  
式会社医薬研究所内

(72)発明者 後藤 誠

大阪府河内長野市小山田345 日本農薬株  
式会社医薬研究所内

(72)発明者 吉田 正徳

大阪府河内長野市小山田345 日本農薬株  
式会社医薬研究所内

App. No. 10/088,369

Filed: December 23, 2002

Inventor: LEE, et. al.

Docket No. HMR2021 US CNT  
PRIOR ART